

Опыт применения циклоспорина А в лечении идиопатического фокального сегментарного гломерулосклероза

Е.В. Кальянова^{2,3}, Е.С. Столяревич^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}, Л.С. Бирюкова^{1,2,3}, А.В. Фролов³, Н.Д. Федорова^{1,3}, Е.В. Захарова^{2,4}

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Кафедра нефрологии ФПДО ФГОУ «Московский городской медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 г. Москвы», Москва

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва

Experience of cyclosporine A use in treatment of focal segmental glomerulosclerosis

E.V. Kalyanova^{2,3}, E.S. Stolyarevich^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}, L.S. Biryukova^{1,2,3}, A.V. Frolov³, N.D. Fedorova^{1,3}, E.V. Zakharova^{2,4}

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Chair of Nephrology, Moscow

³ Moscow clinical hospital № 52, Moscow

⁴ S.P. Botkin Moscow clinical hospital, Moscow

Ключевые слова: фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром, циклоспорин А, подоцитопатия, синаптоподин.

Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) является одним из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов хронического гломерулонефрита. В последние десятилетия широкое распространение в лечении НС при ФСГС получил циклоспорин А (ЦСА). В настоящее время считается, что эффективность ЦСА при ФСГС связана с ингибированием кальциневрин-обусловленного дефосфорилирования и уменьшением распада белка синаптоподина, результатом чего является стабилизация подоцитарного актинового цитоскелета, повреждаемого, в частности, факторами проницаемости, особенно при наличии определенной генетической предрасположенности.

Ретроспективно проанализированы материалы наблюдений 49 больных с ФСГС. ЦСА применяли в 40 случаях у 36 больных (ЦСА-группа), в 24 случаях в дебюте заболевания, и в 16 – при рецидиве (4 лечились как в дебюте, так и при рецидиве). К контрольной группе отнесено 18 больных, лечившихся преднизолоном (ПЗ) или комбинацией ПЗ и циклофосфамида (ЦФ) в дебюте заболевания, причем у 5 из них при рецидиве НС применена терапия ЦСА. Результаты терапии в двух группах оказались сопоставимыми. С учетом характерного для ФСГС рецидивизирующего течения, требующего длительной терапии, и значительной опасности серьезных побочных эффектов традиционно применяемых для лечения этого заболевания кортикостероидов, относительно безопасное многомесячное применение ЦСА, обеспечивающее стабильно безрецидивное течение заболевания, является в настоящее время оптимальным подходом к его терапии.

Idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) is known as an unfavorable variant of glomerulonephritis. During last few decades the treatment of FSGS with Cyclosporine A (CyA) became widespread. Its efficacy is referred to inhibiting of calcineurin-dependent dephosphorylating and podocytes protein sinaptopodin stabilization.

We analyzed retrospectively the results of treatment of 49 patients with biopsy-proven FSGS. CyA was applied in 40 cases (36 patients), in 24 cases at first presentation, and in 16 – at relapse (4 patients were treated both at first and subsequent episodes). 18 patients, treated with prednisone or prednisone plus cyclophosphamide (CF) at first presentation, constituted control group, 5 of them were subsequently treated with CyA at relapse. Results of the treatment in both groups were comparable. Taking into account the relapsing course of FSGS that demands the long-term treatment with potentially serious adverse events of steroids, we conclude that relatively safe prolonged usage of CyA for sustaining remission is currently the optimal treatment option.

Key words: focal segmental glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, cyclosporine A, podocitopathy, sinaptopodin.

Адрес для переписки: 123186, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, корпус 3. Московский городской нефрологический центр
Телефон: 8-499-196-10-11. Кальянова Елена Васильевна
E-mail: alenakalyanova@mail.ru

Введение

Идиопатический фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) рассматривается в настоящее время как вариант хронического гломерулонефрита, в основе которого лежит подоцитопатия неустановленной этиологии. Клинически это заболевание, как правило, проявляется персистирующим нефротическим синдромом (НС), иногда в сочетании с артериальной гипертензией и/или (реже) микрогематурией [48].

Патогенез идиопатического ФСГС до настоящего времени во многом остается неясным. Обсуждаются два основных механизма массивной протеинурии, один из которых предполагает действие циркулирующего в плазме «фактора проницаемости», с которым, в частности, связывают весьма характерные для этого заболевания рецидивы после трансплантации почки [14, 17, 22, 36, 38, 51, 61], а второй – повреждение цитохитэктоники подоцитов [26, 53, 62].

Частота идиопатического ФСГС в последние десятилетия имеет тенденцию к возрастанию [25]. В настоящее время в структуре патологии почек это заболевание, по материалам нефробиопсий, является одним из наиболее частых, причем особенно часто оно наблюдается у афроамериканцев и американских испанцев [3, 6, 28].

По общему признанию, идиопатический ФСГС является одним из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов хронического гломерулонефрита, причем прогноз прямо зависит от персистирования НС [8, 31, 58]. Проблема эффективного лечения идиопатического ФСГС до настоящего времени далека от своего решения. Традиционно применяются кортикостероиды (КС), которые в течение многих лет использовались в комбинации с цитостатиками. Однако неудовлетворяющая эффективность этой терапии, высокая частота рецидивов заболевания при значительном количестве осложнений стимулировала поиски новых терапевтических подходов. Одним из них является применение циклоспорина А (ЦСА), получившее распространение в клинической нефрологической практике на протяжении последних 15–20 лет. Но если его первые результаты дали основания для значительного оптимизма, то далее стало понятным, что ЦСА не может рассматриваться как достаточная альтернатива традиционной КС-терапии ФСГС. В последние годы ЦСА рекомендуется, главным образом, при КС-рефрактерности либо при непереносимости или наличии противопоказаний к КС. Кроме того, применение ЦСА предлагается для поддержания ремиссии НС, достигнутой КС-терапией, а также для профилактики и/или лечения рецидивов заболевания [7, 11, 43, 50, 219].

Целью нашей работы явился анализ собственного опыта применения ЦСА при лечении идиопатического ФСГС.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы материалы наблюдений 49 больных с ФСГС, лечившихся в ГКБ № 52 (30 больных) и в ГКБ им. Боткина (19 больных) за период с 1998-го по 2011 г. – 21 мужчина и 28 женщин в возрасте от 17 до 74 [39,8 ± 15,1] лет. 42 пациента на-

блюдались, начиная с дебюта, и 7 – с рецидива заболевания.

К началу лечения у всех больных, независимо от фазы болезни (дебют/рецидив), имел место НС. Медиана суточной экскреции белка составляла 5 (от 3 до 7,2) г/л. У 21 больного (42,8%) одновременно отмечена артериальная гипертензия (АГ) с повышением АД до 140–150/90–100 мм рт. ст. у 16 (32%), и ≥160/100 – у 5 (10,2%) пациентов. По поводу АГ проводилась 2- или 3-компонентная гипотензивная терапия с обязательным включением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА). У 6 больных (12,2%) имела место микрогематурия. Уровень креатинина сыворотки крови к началу лечения находился в диапазоне от 0,05 до 0,75 ммоль/л, медиана 0,1 [0,09; 0,14] ммоль/л. Длительность болезни до начала терапии в случаях дебюта составила от 1 до 9 мес., в среднем 3,8 ± 1,75 мес., у больных, впервые поступивших под наблюдение по поводу рецидива – от 16 до 204 мес., в среднем 88,7 ± 57,7 мес., но лечение рецидива во всех случаях начинали в течение 1 месяца после его развития.

У всех пациентов диагноз ФСГС подтвержден морфологически. Повторные биопсии почек выполнены у 5 больных: у 2 с целью уточнения диагноза при рецидиве НС, у 3 других – для исключения нефротоксичности после 1,5–4 лет лечения ЦСА.

ЦСА применяли в 40 случаях у 36 больных (ЦСА-группа): в 24 случаях в дебюте заболевания, и в 16 – при рецидиве (4 лечились как в дебюте, так и при рецидиве). В дебюте заболевания у 9 больных ЦСА использовали в качестве терапии 1-го ряда, причем у 7 из них изолированно, а у 2 – в сочетании с минимальными дозами преднизолона 10–15 мг/сут (группа монотерапии). У остальных 15 пациентов в дебюте применяли комбинацию КС и ЦСА (группа ЦСА + КС), причем у 14 из них лечение начиналось с преднизолона (60 мг/сут), к которому спустя 1–4 мес. (в среднем через 2,5 мес.) добавляли ЦСА, и только у одного больного эта комбинация была назначена с первого дня лечения. При лечении рецидивов ЦСА в половине случаев применялся в комбинации с преднизолоном (30–60 мг/сут).

Показанием к монотерапии ЦСА являлись ограничения к назначению КС: у 1 больного – психическое заболевание, у 3 – пожилой возраст, сопутствующий атеросклероз, у 2 – высокая плохо корригируемая артериальная гипертензия, и у 2 других – метаболический синдром и нарушение толерантности к глюкозе. Еще один больной отказался от КС-терапии.

Доза ЦСА составляла 3–5 мг/кг веса и контролировалась по его концентрации в крови (целевая C_0 140–160 нг/мл). Нефротоксический эффект ЦСА оценивали главным образом по динамике уровня креатинина сыворотки крови, и только у 3 больных – по данным пункционной биопсии почек. В среднем длительность применения ЦСА у больных, получавших его начиная с дебюта заболевания, составила 37 ± 28,4 мес., а при лечении рецидивов – 29 ± 15 мес.

К контрольной группе отнесено 18 больных, лечившихся в дебюте либо только КС – 5 больных, либо их сочетанием с циклофосфаном (КС + ЦФ) – 13 больных (группа исторического контроля, КС ± ЦФ). Доза преднизолона при этом составляла 60 мг/сут, а доза

ЦФ – 10–15 мг/кг массы тела (болусно ежемесячно в течение 4–12 мес.). 5 больных из этой группы впоследствии получали ЦсА при рецидивах заболевания, и таким образом, при сравнительном анализе рассматривались дважды.

Полная ремиссия (ПР) констатировалась при снижении протеинурии (ПУ) до $\leq 0,3$ г/сут, частичная ремиссия (ЧР) – при снижении ПУ до 0,3–3 г/сут, причем необходимым условием констатации ремиссии было снижение протеинурии как минимум на 50% по сравнению с исходной величиной при стабильных показателях функции почек. Рефрактерность к КС констатировали при персистировании НС в течение 16 недель и более после начала их применения.

Эффект терапии оценивался по ближайшему ответу на лечение, то есть по частоте развития полных и/или частичных ремиссий. При этом анализировались результаты лечения как дебюта заболевания, так и (с учетом весьма свойственного ФСГС рецидивирующего течения и первостепенного значения для отдаленного исхода болезни именно купирования НС) всех эпизодов НС, независимо от того, развивались они в дебюте или были проявлением рецидива болезни. Число таких «эпизодов» НС суммарно в наших наблюдениях составило 63. При 18 из них использовалась ЦсА-монотерапия, при 21 – ЦсА + КС, при 8 – КС-монотерапия, и при 16 – КС + ЦФ. Отдаленные результаты терапии оценивались по «почечной выживаемости» спустя 5 и более лет после начала лечения. Медиана длительности наблюдения в ЦсА-группе составила 36 [28; 58] мес., в контрольной группе – 66 [34; 89] мес.

В качестве важного критерия эффекта терапии рассматривалась также стойкость достигнутых ремиссий как после успешного лечения дебюта болезни, так и за все время наблюдения пациентов в целом. О стойкости достигнутого терапевтического эффекта судили, во-первых, по вероятности развития рецидивов НС после успешного лечения дебюта болезни, а во-вторых, по частоте рецидивирующего течения в целом в рамках одного и того же режима лечения. При выполнении этого анализа каждый больной в случае изменения режима терапии рассматривался повторно как другой случай и включался в группы соответственно первому и последующим видам лечения. В наших наблюдениях суммарно в дебюте заболевания лечилось 42 больных. Из них у 31 режим терапии в последующем не менялся (при рецидиве возобновлялось то же, что и применявшееся в дебюте, лечение), у 11 потребовалась смена терапии из-за отсутствия эффекта (в 5 случаях) либо быстрого развития рецидива НС (у 6 пациентов).

Кроме того, мы оценили частоту разных вариантов течения ФСГС при каждом из изученных режимов терапии. Выделены следующие варианты течения: 0 – стойкая ремиссия; 1 – часто рецидивирующее течение, при котором рецидивы купировались в рамках изначально режима терапии; 2 – рецидивирующее течение, при котором для лечения рецидивов потребовалась смена первоначального режима терапии; 3 – отсутствие эффекта независимо от смены режима терапии.

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее \pm среднее квадратичное отклонение ($X \pm \sigma$). Для переменных с распределением, отличным

от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили). Для оценки достоверности различий качественных признаков использовался точный критерий Фишера и χ^2 -критерий. Для признаков, распределение которых отлично от нормального – критерии Манна–Уитни и Краскела–Уолиса. Результаты считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Почечная выживаемость рассчитывалась по Kaplan–Meier. Почечную смерть констатировали при уровне креатинина крови 0,5 ммоль/л и более. Достоверность различий кривых актуаральной выживаемости устанавливалась с помощью статистических тестов Logrank и Breslow. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ SPSS.

Результаты

Из общей группы 49 больных у 35 пациентов (71,4%) к концу срока наблюдения наблюдалась клинико-лабораторная ремиссия. Из них у 27 (77%) она была полной, у 8 (33%) – частичной. У 2 больных начат программный гемодиализ, еще у 2 наблюдалось прогрессирование заболевания с повышением уровня креатинина сыворотки крови до 0,4 ммоль/л. Два пациента умерли от осложнений на фоне рефрактерности к терапии, и 8 выпали из наблюдения.

Между ответом на лечение дебюта ФСГС и его отдаленным исходом выявилась очевидная связь. На рис. 1 приведены кривые 10-летней почечной выживаемости в зависимости от результатов лечения дебюта заболевания в целом во всей когорте из 42 больных, находившихся под нашим наблюдением с дебюта. Десятилетняя почечная выживаемость составила 100% в группе пациентов, ответивших на лечение дебюта болезни полной ремиссией заболевания, и 70% – при

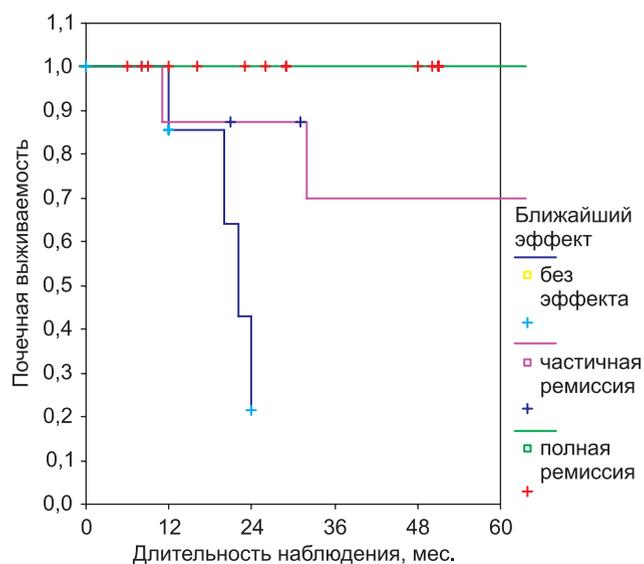


Рис. 1. Почечная выживаемость при ФСГС в зависимости от ближайшего эффекта терапии. Полная ремиссия – 25 больных, частичная ремиссия – 8 больных, без эффекта – 9 больных. Различия статистически значимы: $p = 0,0001$

развитии частичной ремиссии. В то же время при рефрактерности к терапии уже к 24 мес. наблюдения у 80% больных была констатирована почечная смерть.

Анализ эффективности разных режимов лечения дебюта заболевания показал, что из 24 больных, у которых в качестве терапии 1-й линии применялся ЦсА, непосредственный эффект был достигнут у 17 (70,8%), причем у 14 больных развились ПР, у 3 – ЧР. При этом режимы ЦсА-монотерапии и его комбинации с КС оказались равноэффективными: в группе монотерапии ремиссии были достигнуты у 6 из 9 больных (5 ПР + 1 ЧР), а в группе ЦсА + КС – у 11 из 15 больных (9 ПР + 2 ЧР). В контрольной группе КС ± ЦФ частота ремиссий была примерно такой же (77,7%), причем также преобладали полные ремиссии: из 18 ремиссий 12 ПР и 2 ЧР.

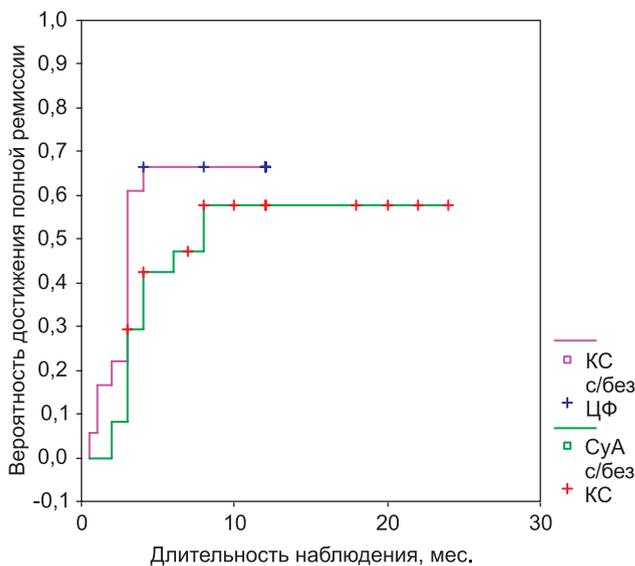


Рис. 2. Вероятность достижения полной ремиссии к определенному сроку лечения дебюта НС при ФСГС в условиях терапии с использованием ЦсА (24 больных) и в группе исторического контроля (КС ± ЦФ, 18 больных)

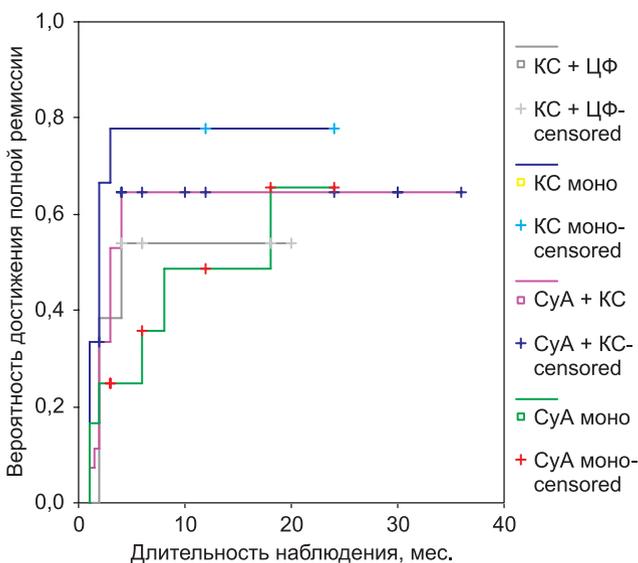


Рис. 3. Вероятность устранения эпизода нефротического синдрома в зависимости от режима терапии (4 подгруппы, см. текст)

Рефрактерность к ЦсА констатирована у 7 из 24 (29%) больных, леченных в дебюте: у 3 из 9 (33%) больных в группе ЦсА-монотерапии, и у 4 из 15 (27%) в группе ЦсА + КС. В контрольной группе эффект отсутствовал примерно с такой же частотой (у 4 из 18 больных – 22%).

Как видно из вышеприведенных данных, частота ПР значительно не различалась при разных режимах терапии дебюта заболевания. В то же время обращало на себя внимание, что сроки развития ПР в ЦсА-группе были несколько, хотя и статистически незначимо ($p = 0,2$), затянутыми в сравнении с контрольной группой. Так, если в ЦсА-группе частота ПР составила 29% к 4 мес. и 58% к 8 мес. лечения, то в контрольной группе вероятность достижения полной ремиссии составляла 67% уже к 4 мес. (рис. 2).

Частота рецидивов после успешной ЦсА-терапии дебюта составляла 60% против 33% в контрольной группе, хотя различия и не достигали статистической значимости ($p = 0,11$). Рецидивы в условиях лечения ЦсА, как правило, развивались при снижении дозы препарата, что диктовало необходимость постоянного многомесячного применения ЦсА в терапевтических либо субтерапевтических дозах. Так, при успешном лечении в дебюте заболевания попытка снижения дозы ЦсА ниже 100 мг/сут ($C_0 < 50-100$ нг/мл), как правило, приводила к рецидиву, быстро купировавшемуся, однако, повышением дозы препарата, и лишь у 3 больных возникла необходимость и одновременного повышения дозы КС. Успешно отменить ЦсА со стабилизацией ремиссии заболевания удалось лишь у 3 из 36 больных. В то же время в контрольной группе, где две трети больных в дебюте болезни получали КС + ЦФ, в большинстве случаев (87,5%) стойкая ремиссия с медианой длительности 41,5 (3; 63) мес. сохранялась без дальнейшей поддерживающей терапии.

При анализе результатов лечения 63 «эпизодов» НС (дебют + все рецидивы) оказалось, что вероятность достижения непосредственного эффекта, оцененного по купированию НС (ПР + ЧР), практически не различалась в зависимости от применения ЦсА моно или в комбинации с КС (66 и 65% соответственно), однако срок развития ремиссии у пациентов, получавших монотерапию ЦсА, оказался длиннее: 4 (1; 10,5) мес. против 2 (2; 3) при комбинации ЦсА с КС ($p = 0,04$). У пациентов, получавших только КС либо их комбинацию с ЦФ, напротив, сроки достижения ремиссии были примерно одинаковыми – 2 (1; 2) против 2 (2; 4) мес., но вероятность ее развития оказалась несколько выше при использовании монотерапии КС (78 и 64% соответственно, $p = 0,06$) (рис. 3).

Оценка характера дальнейшего течения заболевания после применения 4 изучаемых видов терапии для купирования 63 эпизодов НС показала, что как в условиях ЦсА-монотерапии, так и при ее сочетании с КС частота рецидивирующего течения практически не различается (44,4 и 47,6%), $p = NS$. Сходная частота рецидивирующего течения отмечена и у пациентов, получавших КС-монотерапию (50%), тогда как при комбинации КС + ЦФ она снижалась до 27%, но различия также оказались статистически незначимыми ($p = 0,2$, рис. 4).

Результаты воздействия того или иного вида/режима лечения на течение заболевания в целом, с учетом

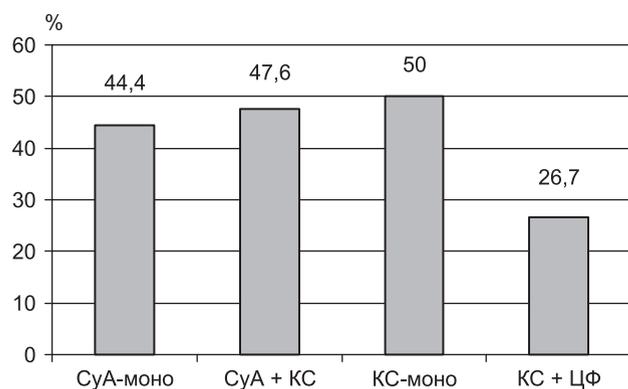


Рис. 4. Частота рецидивов НС ФСГС на протяжении всего срока наблюдения в зависимости от режима терапии, проводившейся к моменту развития рецидива. Число случаев: ЦсА-моно – 18 человек, ЦсА + КС – 21 человек, КС-моно – 8 человек, КС + ЦФ – 16 человек

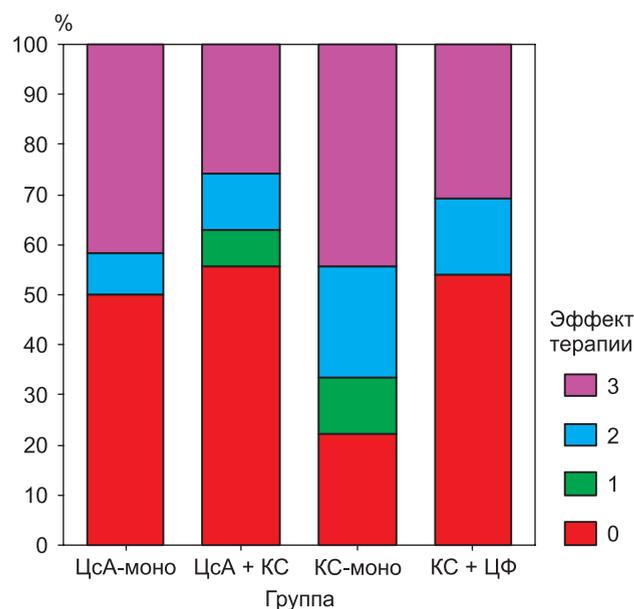


Рис. 5. Общая эффективность терапии: 0 – ремиссия; 1 – часто рецидивирующее течение (без смены терапии); 2 – смена терапии по поводу рецидива; 3 – без эффекта

не только успешных случаев, но и тех, когда эффект терапии отсутствовал, представлены на рис. 5.

При оценке доли выделенных вариантов течения ФСГС оказалось, что доля больных со стойкими ремиссиями в группах ЦсА ± КС и КС ± ЦФ была сопоставима при всех режимах терапии, хотя следует отметить, что в ЦсА-группе она, как отмечено выше, обеспечивалась лишь длительным применением ЦсА. Доля больных с часто рецидивирующим течением после успешной инициальной терапии существенно не различалась в ЦсА-группе и в группе исторического контроля (15% – ЦсА, 23% – КС, различия статистически незначимы), хотя обращало на себя внимание несколько более частое рецидивирующее течение в группе КС-монотерапии. Именно это обуславливало наибольшую долю случаев, потребовавших смены терапии при этом виде лечения. Доля рефрактерного НС также значимо не различалась в разных группах терапии (31% – ЦсА, 36% – КС), и частота изменения вида лечения в связи с неэффективностью была сопоставима в разных

группах. В наших наблюдениях ни в одном из случаев рефрактерности НС ФСГС смена режима терапии к положительному эффекту не приводила. В частности, у 6 больных при рефрактерности к КС попытка присоединения к терапии ЦФ, а далее ЦсА оказалась безуспешной.

Нефротоксичность ЦсА была нами диагностирована лишь у 1 больного, у которого она, по-видимому, была острой и проявилась внезапным повышением уровня креатинина сыворотки крови через 2 месяца после начала применения препарата. Отмена ЦсА привела к восстановлению нормальной почечной функции. Повышение креатинина сыворотки крови на фоне ЦсА-терапии было отмечено и у 4 других больных, однако мы полагаем, что у 3 из них оно обусловлено прогрессированием заболевания на фоне персистенции выраженного НС. У одной больной повышение креатинина сыворотки крови наблюдалось на фоне протеинурии 1,5–2,0 г/сут, в связи с чем выполнена биопсия почки, которая не выявила признаков ЦсА-нефротоксичности – морфологически констатирован диффузный склерозирующий гломерулонефрит. Артериальная гипертензия была ассоциирована с применением ЦсА у 36 больных, других побочных действий ЦсА за время наблюдения не отмечено.

Обсуждение

Идиопатический ФСГС представляет собой один из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных вариантов гломерулярных заболеваний, которому принадлежит важная роль в структуре причин тХПН у взрослых и детей. Заболевание развивается чаще у мужчин, чем у женщин. Данные почечных биопсий в разных странах демонстрируют тенденцию к увеличению частоты этого заболевания в течение последних полутора-двух десятилетий [6, 225]. Так, в Бразилии ФСГС является самым частым первичным гломерулярным заболеванием, в США его доля среди причин терминальной ХПН за 20 лет (с 1980-го по 2000 г.) повысилась примерно в 10 раз (с 0,2 до 2,3%) [3, 28]. Как у детей, так и во взрослой популяции ФСГС более распространен среди афроамериканцев, чем среди представителей европеоидной расы, что позволяет предполагать определенную генетическую предрасположенность к этому заболеванию [15, 28, 32]. В частности, недавно было показано, что важным фактором такой предрасположенности является полиморфизм гена APO11, который выявляется только у 1% представителей европеоидной расы, и у 12% афроамериканцев, и как полагают, именно с этим ассоциируется 17-кратное повышение риска развития у последних ФСГС [30].

По нашим собственным данным, базирующимся на материале 768 биопсий нативных почек, исследованных в течение 2006–2010 гг. в Московском городском нефрологическом центре ГКБ № 52, частота ФСГС составляет 14% от общего числа биоптатов и 29% от количества биопсий, выполненных по поводу НС.

Клиническая картина ФСГС характеризуется нефротическим синдромом, который у 30–50% больных может сопровождаться АГ, а у 25–75% – и микрогематурией [1, 13, 15, 16]. В наших наблюдениях частота АГ составила 43%, а микрогематурии – 12%.

Прогноз заболевания определяется персистирующим НС. Если при непрерывно продолжающемся НС почечная выживаемость к 5 годам болезни не превышает в среднем 65%, а к 10 годам – 30%, то при протеинурии, не достигающей нефротического уровня, она составляет 95% и более по истечении 6,5–10 лет [4, 5, 8, 10, 31, 32, 52, 56, 58]. Полученные нами данные согласуются с литературными и демонстрируют, что к концу срока наблюдения, достигавшему 5–7 лет, у 71,4% больных была достигнута стойкая клинико-лабораторная ремиссия заболевания, причем более чем у половины больных (55%) она была полной, и у 18% – частичной, при этом общая 10-летняя почечная выживаемость в нашем наблюдении составила 81% (рис. 6). Наши наблюдения выявили также прогностическое значение успешного лечения дебюта ФСГС. Несмотря на рецидивирующее течение, наблюдавшееся практически у половины больных, 10-летняя почечная выживаемость достигала 100% у больных, у которых в дебюте болезни развилась полная ремиссия, и 70%, если ремиссия была частичной. При отсутствии же ближайшего эффекта лечения и персистировании НС к 2 годам заболевания она составляла лишь 20%, а у 80% больных развивалась почечная смерть. Таким образом, прогноз и исходы персистирующего НС в наших наблюдениях оказались еще более серьезными, чем в ряде других публикаций.

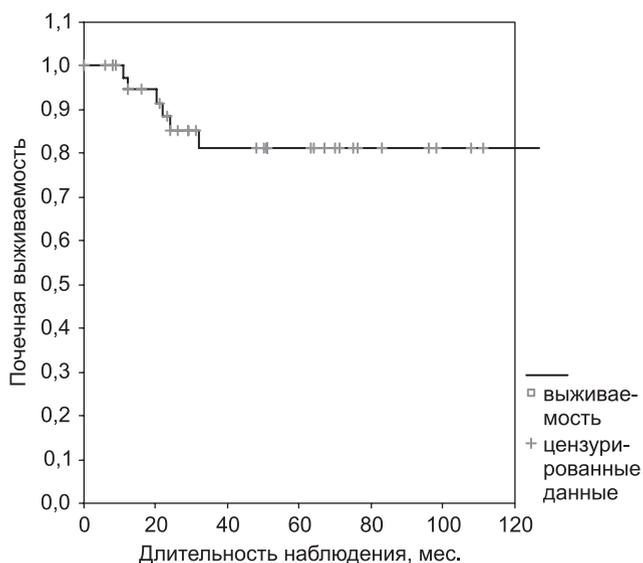


Рис. 6. Общая 10-летняя почечная выживаемость пациентов с ФСГС

Общепризнано, что лечение ФСГС, направленное главным образом на устранение НС, до настоящего времени представляет значительные трудности. Традиционно в лечении этого заболевания применяются КС, эффективность которых поначалу вызывала большие сомнения. Позднее, однако, выяснилось, что отсутствие должного эффекта в большой степени было связано с краткосрочным применением КС, которое способствовало развитию ремиссий, и притом нестойких, лишь у 10–30% пациентов [2, 15, 18, 37]. К настоящему времени можно считать доказанным, что эффект терапии при ФСГС может быть достигнут только при длительном (6 месяцев и более) лечении преднизолоном. Так, в одной из ранних публикаций на эту тему (S.M. Korbetal,

2002 г.) было показано, что длительная КС-терапия может быть эффективной более чем у 50% больных [32], и ответ на лечение нередко достигается лишь к 6 мес., так что средний срок до развития полной ремиссии составляет 3–4 мес. В нашей работе мы в основном руководствовались именно таким подходом.

Неудовлетворенность результатами КС-терапии, и в особенности частыми случаями КС-резистентности и КС-зависимости [31,4,10,52,39], стимулировала внедрение в практику лечения ФСГС цитостатиков – хлорамбуцила и циклофосфида, назначавшихся в комбинации с КС. Этот подход и продемонстрировал определенный клинический эффект, хотя токсичность алкилирующих агентов весьма ограничивала возможность их продолжительного применения [21, 27, 60]. Тем не менее в течение довольно длительного времени эти препараты рассматривались как терапия выбора при ФСГС, протекающем с КС-резистентным НС [49]. Однако если в детской практике этот подход в комбинации с пульсовым внутривенным введением КС позволял добиться ремиссии примерно в 60% случаев, то у взрослых он оказался малоэффективным [37, 40, 57]. Все это стимулировало поиски альтернативных методов лечения ФСГС, и одним из них явилось применение циклоспорина А.

Поначалу отправной точкой использования этого препарата было представление о его действии на иммунологические (Т-клеточные) механизмы заболевания. Однако к настоящему времени получены данные, которые позволяют считать, что основным эффектом ЦсА при ФСГС, как и при болезни минимальных изменений, является его влияние на цитоскелет подоцита [20]. Полагают, что этот эффект связан с ингибированием кальциневрин-обусловленного дефосфорилирования и уменьшением распада белка синаптоподина, результатом чего является стабилизация подоцитарного актинового цитоскелета, повреждаемого, в частности, факторами проницаемости, особенно при наличии определенной генетической предрасположенности [23, 30] Именно этому механизму придается в настоящее время главное значение в антипротеинурическом действии ЦсА [20].

Уже в 1986 г. появились первые сообщения о применении ЦсА при КС-чувствительном и КС-зависимом идиопатическом НС [57]. Было показано, что ЦсА способствует уменьшению частоты рецидивов НС и снижает КС-зависимость у 75–90% больных – как детей, [42, 44, 54, 59], так и взрослых [32, 35, 41]. Выяснилось также, что сочетание КС с ЦсА способствует повышению частоты ремиссий [24]. Более того, оказалось, что сочетание ЦсА + КС эффективнее КС-монотерапии. Так, A. Tejani et al. [55] опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором сравнивалась эффективность ЦсА в сочетании с малыми дозами КС и монотерапии высокими дозами КС применявшимися в течение 8 недель у 28 детей с НС. Ремиссии развились у 13 из 14 детей, получавших комбинационную терапию, по сравнению с 8 из 14 лечившихся только преднизолоном ($p < 0,05$). Длительность ремиссии после прекращения терапии была сопоставимой в обеих группах. Эффект применения комбинации ЦсА с малыми дозами КС был продемонстрирован и другими авторами [9, 46].

Определенный эффект ЦсА был установлен также и при стероид-резистентном НС (СРНС). Данные исследований С. Ponticelli и D. Cattarun показали, что в 60–70% таких случаев применение ЦсА (изолированно или в комбинации с КС) может способствовать развитию ремиссии, и это позволило рекомендовать его при СРНС ФСГС [9, 11, 50].

Эти результаты явились источником оптимизма в отношении перспективности терапии циклоспорином при ФСГС. Однако по мере накопления новых клинических данных стало очевидным, что терапевтические возможности этого препарата, как и других, имеют определенные ограничения. Во-первых, оказалось, что монотерапия ЦсА обеспечивает ремиссию не более чем у 50% пациентов [46]. Во-вторых, стала очевидной ЦсА-зависимость у большого числа пациентов, проявляющаяся рецидивами НС при снижении дозы или отмене препарата. Было показано также, что лечение таких рецидивов требует добавления к ЦсА КС, и его применение при каждом последующем рецидиве оказывалось менее эффективным, причем эффект достигался только комбинацией ЦсА с низкой дозой КС [45]. И наши наблюдения полностью согласуются с этими данными.

В соответствии с существующими рекомендациями мы применяли ЦсА в дозе 3–5 мг/кг веса в качестве терапии первой линии только у пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз КС [63]. В остальных случаях мы использовали ЦсА при отсутствии эффекта КС в течение 8–16 недель, либо в дополнение к КС при снижении протеинурии. Еще одним показанием к назначению ЦсА у наших больных было лечение рецидивов при КС-зависимом течении ФСГС.

Как и в публикациях других авторов, в наших наблюдениях в целом ЦсА был эффективен в 70,8% – у 17 из 24 больных, леченных в дебюте заболевания. При этом выявилась его достаточно высокая эффективность как при монотерапии (у 6 из 9 больных), когда применение КС было невозможным, так и при его комбинации с КС, когда он применялся, как правило, на фоне уменьшения протеинурии и снижения дозы преднизолона. Полные ремиссии в таких случаях были достигнуты у 11 из 15 больных. Хотя преимущества последовательного присоединения ЦсА к КС-терапии в настоящее время сомнений не вызывают, тем не менее наблюдаемый нами, как и другими авторами, факт бесспорной и примерно сопоставимой эффективности препарата при его изолированном применении имеет важное практическое значение, ибо открывает перспективы терапии ФСГС в случаях, когда лечение КС противопоказано. В этом аспекте следует также специально подчеркнуть, что, согласно полученным нами данным, устранение эпизода НС, будь то в дебюте или при рецидиве болезни, достигалось примерно с одинаковой частотой при применении ЦсА как в виде монотерапии, так и в комбинации с КС (66 и 65% соответственно), хотя этот эффект в условиях монотерапии достигался позднее – через 4 (1; 10,5) мес. против 2 (2; 3). Эти данные, подтверждая существующие представления о целесообразности использования КС в качестве первой линии терапии в лечении НС, демонстрируют также и эффективность применения в этом качестве ЦсА, особенно в случаях

невозможности проведения КС-терапии. Однако при этом следует иметь в виду некоторую отсроченность эффекта ЦсА в сравнении с КС.

В целом эффект ЦсА мы наблюдали у всех больных с КС-чувствительностью. КС-рефрактерность была нами констатирована у 6 больных, и в отличие от других авторов нам не удалось в таких случаях добиться эффекта и назначением ЦсА. В связи с этим заслуживает специального внимания тот факт, что в наших наблюдениях примерно у 30% больных ответ на терапию отсутствовал независимо от режима применявшейся терапии.

Как и другие авторы, у подавляющего большинства больных мы наблюдали ЦсА-зависимость, что требовало длительного применения ЦсА. Медиана срока лечения ЦсА в наших наблюдениях составила 27 (20,2; 66,2) мес. Нельзя исключить, что эта особенность эффекта ЦсА связана с обсуждаемым в настоящее время механизмом действия этого препарата – ингибированием кальциневрин-обусловленного дефосфорилирования, способствующей стабилизации актинового цитоскелета подоцитов, что, вероятно, требует пролонгированного применения ЦсА.

С другой стороны, в литературе обсуждается вопрос о целесообразности и безопасности длительного приема ЦсА. Достаточно высокая эффективность и хорошая переносимость этого препарата при его многолетнем применении были неоднократно продемонстрированы [20, 55]. При этом рекомендуется регулярный контроль функции почек, мониторинг уровня ЦсА в крови и даже повторная биопсия почек для своевременной диагностики нефротоксичности. В нашей работе повторная биопсия почки выполнена лишь у одной из 4 больных, у которых на фоне лечения наблюдалось снижение функции почек, и признаки хронической ЦсА-нефротоксичности у нее отсутствовали. И лишь у одного больного, по-видимому, имел место острый нефротоксический эффект с восстановлением нормального уровня креатинина крови при отмене ЦсА. В то же время снижение функции почек у 3 других больных с длительностью лечения ЦсА 12–18 мес., как мы полагаем, было связано с персистенцией НС с суточной экскрецией белка более 6 г/сут, хотя полностью исключить роль хронического нефротоксического эффекта ЦсА у этих больных не представляется возможным. В целом наши данные позволяют считать, что применение ЦсА в течение 2 лет и более, как правило, безопасно при поддержании его концентрации в пробе крови натошак в пределах 140–160 нг/мл. Учитывая этот факт, а также принимая во внимание характерное для ФСГС независимо от режима терапии рецидивирующее течение, с одной стороны, и высокую частоту серьезных побочных эффектов традиционно применяемых для лечения этого заболевания КС, с другой стороны, следует признать, что длительное применение ЦсА, обеспечивающее стойкое безрецидивное течение ФСГС, в настоящее время является оптимальным подходом к терапии этого заболевания.

Выводы

1. ЦсА в дозе 3–5 мг/кг веса (уровень в крови натошак 140–160 нг/мл) может быть с успехом применен при лечении ФСГС в качестве терапии первого ряда при

- ограниченной возможности или невозможности применения кортикостероидов при лечении дебюта заболевания.
2. При купировании эпизодов нефротического синдрома, манифестирующих как в дебюте ФСГС, так и при рецидивах заболевания, эффект ЦСА-монотерапии сопоставим с эффектом кортикостероидов, но отстает от последних по сроку развития.
 3. Оптимальным вариантом лечения дебюта ФСГС является применение кортикостероидов в дозе 2 мг/кг/сут с добавлением спустя 8–12 недель ЦСА на фоне снижения протеинурии и постепенной минимизации доз преднизолона.
 4. Для обеспечения стойкого эффекта терапии ФСГС необходимо длительное многомесячное применение ЦСА в поддерживающих, субтерапевтических или терапевтических дозах.
 5. Длительное, многомесячное применение ЦСА при ФСГС, как правило, не сопровождается заметными побочными эффектами.
 6. С учетом характерного для ФСГС рецидивирующего течения, требующего длительной терапии, и значительной опасности серьезных побочных эффектов традиционно применяемых для лечения этого заболевания кортикостероидов относительно безопасное многомесячное применение ЦСА, обеспечивающее стабильно безрецидивное течение заболевания, является в настоящее время оптимальным подходом к его терапии

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Appel GB, Glassock RJ. Glomerular, vascular and tubulointerstitial diseases // Nephrology Self-Assessment Programm. 2005. Vol. 4. P. 11–153.
2. Appel GB, Pollak MR, D'Agati V. Focal and Segmental Glomerulosclerosis: Genetic and Spontaneous Causes. Comprehensive Clinical Nephrology 3rd edition. Elsevier, 2007. P. 217–231.
3. Babiense-Oliveira M, Saldanha LB, Andrade Mota EL. et al. Primary glomerular disease in Brazil: 1979–1999. Is the frequency of FSGS increasing? // Clin. Nephrol. 2004. Vol. 61. P. 90–97.
4. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E. et al. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephritic syndrome in adults // Clin. Nephrol. 1991. Vol. 36 (2). P. 53–59.
5. Beaujils H, Alphonse JC, Guedon J. et al. Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. A report of 70 cases // Nephrol. 1978. Vol. 21 (2). P. 75–85.
6. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MN. et al. Changing incidence of glomerular disease in adult // Am. J. Kidney Dis. 2000. Vol. 35. P. 878–883.
7. Braun N, Schmutzler F, Lange C. et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults (review) // Cochrane Database of systematic reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD003233. DOI:10.1002/14651858.CD003233.pub2.
8. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS. et al. The long term prognosis of patient with focal segmental glomerulosclerosis // Clin. Nephrol. 1978. Vol. 10 (6). P. 213–218.
9. Cattran DC. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephritic syndrome: Workshop recommendations // Kidney Int. 2007. Vol. 72. P. 1429–1447.
10. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis // Am. J. Kidney Dis. 1998. Vol. 32 (1). P. 72–79.
11. Cattran DC, Appel GB, Herbert LA. et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome study Group // Kidney Int. 1999. Vol. 56 (6). P. 2220–2226.
12. Chitalia VC, Wells JE, Robson RA. et al. Predicting renal survival in primary focal glomerulosclerosis from the time of presentation // Kidney Int. 1999. Vol. 56 (6). P. 2236–2242.
13. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM. et al. FSGS in nephrotic adults: Presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15. P. 2169–2177.
14. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C. Podocyte-secreted angiotensin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome // Nat. Med. 2011. Vol. 17 (1). P. 117–122.
15. Crew RJ, Appel GB. Focal Segmental glomerulosclerosis. The NKF Primer on Kidney Disease, 4th ed. Philadelphia. Elsevier, 2005. P. 178–182.
16. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis // Semin. Nephrol. 2003. Vol. 23. P. 117–135.
17. Dantal J, Bigot E, Bogers W. et al. Effect of plasma protein absorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephritic syndrome // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 7–11.
18. Deegens JK, Steenberg E, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis // Neth. J. Med. 2008. Vol. 66. P. 3–12.
19. Ehrlich JH, Pape L, Schiffer M. Corticosteroid-resistant nephritic syndrome with focal and segmental glomerulosclerosis: an update of treatment options in children // Paediatr. Drugs. 2008. Vol. 10 (1). P. 9–22.
20. Faul C. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine // A. Nat. Med. 2008. Vol. 14. P. 931–938.
21. Faurschou M. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients // J. Rheumatol. 2008. Vol. 35. P. 100–105.
22. Garin EH, Mu W, Arthur JM, et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis // Kidney Int. 2010. Vol. 78 (3). P. 296–302.
23. Genovese G, Friedman DS, Ross MD. et al. Association of type-1 Apol I variants with kidney disease in African Americans // Science. 2010. Vol. 329. P. 841–845.
24. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nachas AM. et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five year follow-up study // Nephron. Clin. Pract. 2006. Vol. 104. P. 75–89.
25. Haas M, Meehan S, Karrison TG. et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome. A comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997 // Am. J. Kidney Dis. 1997. Vol. 30. P. 621–631.
26. Hara M, Yanagibar T, Kibara I. Urinary podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis // Nephron. 2001. Vol. 89. P. 342–347.
27. Ioannidis JP. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29. P. 2129–2135.
28. Kitayakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one year trends in ESRD due to FSGS in the United States // Am. J. Kidney Dis. 2004. Vol. 44. P. 815–825.
29. Klein M, Radhakrishnan J, Appel GB. Cyclosporin treatment of glomerular diseases // Annu. Rev. Med. 1999. Vol. 50. P. 1–15.
30. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K. et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. 2011. Vol. 22 (11). P. 2129–2137.
31. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy // Am. J. Kidney Dis. 1994. Vol. 23 (6). P. 773–783.
32. Korbet SM. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis // Kidney Int. 2002. Vol. 62. P. 2301–2310.
33. Lagrue G, Laurent J, Belghiti D. et al. Cyclosporine and idiopathic nephrotic syndrome // Lancet. 1986. Vol. 2. P. 692–693.
34. Lieberman KV, Tejani A. Pediatric Nephrology Study Group: A randomized double-blind trial of cyclosporine in steroid resistant FSGS in children // J. Am. Soc. Nephrol. 1996. Vol. 7. P. 56–63.
35. Maber ER, Sweny P, Chappel M. et al. Cyclosporine in the treatment of steroid-responsive and steroid-resistant nephrotic syndrome in adults // Nephrol. Dial. Transplant. 1988. Vol. 3. P. 728–732.
36. Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE. et al. Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult transplant recipients // Clin. Nephrol. 2001. Vol. 56. P. 271–278.
37. Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis // Semin. Nephrol. 2000. Vol. 20. P. 309–317.

38. McCarthy E.T., Sharma M., Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5 (11). P. 2115–2121.
39. Melocoton T.L., Kamil E.S., Cohen A.H. Long-term cyclosporine A treatment in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome // Am. J. Kidney Dis. 1991. Vol. 18. P. 583–588.
40. Mendoza S.A., Reznik V.M., Griswold W.R. et al. Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents // Pediatr. Nephrol. 1990. Vol. 4. P. 303–307.
41. Meyrier A., Collaborativa Group of the Societ de Nephrologie. Cyclosporine in the treatment of nephrosis // Am. J. Nephrol. 1989. Vol. 9. P. S65–S71.
42. Meyrier A., Simon P., Perret G. et al. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine // BMJ. 1986. Vol. 292. P. 789–792.
43. KDIGO: Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, 2012.
44. Neubauss T.J., Burger H.R., Klingler M. et al. Long-term low-dose cyclosporin A in steroid-dependent nephrotic syndrome of childhood // Eur. J. Pediatr. 1992. Vol. 51. P. 775–778.
45. Niaudet P., Broyer M., Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A in children // Clin. Nephrol. 1991. Vol. 35. P. S31–S36.
46. Niaudet P. French Society of Pediatric Nephrology: Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone // J. Pediatr. 1994. Vol. 125. P. 981–986.
47. Pei Y., Cattran D., Delmore T. et al. Evidence suggesting under-treatment of adults with idiopathic FSGS // Am. J. Med. 1987. Vol. 82. P. 938–944.
48. Ponticelli C., Glasscock R.J. «Treatment of primary glomerulonephritis» Second edition. Oxford University Press, 2009. P. 215–260.
49. Ponticelli C., Passerini P. Other immunosuppressive agents for FSGS // Semin. Nephrol. 2003. Vol. 23. P. 242–248.
50. Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A. et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome // Kidney Int. 1993. Vol. 43 (6). P. 1377–1384.
51. Reiser J. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 113 (10). P. 1390–1397.
52. Rydel J.J., Korbet S.M., Borok R.Z. et al. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment // Am. J. Kidney Dis. 1995. Vol. 25 (4). P. 534–542.
53. Shanklad S.J. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis // Kidney International. 2006. Vol. 69. P. 2131–2147.
54. Tanaka R., Yoshikawa N., Kitano Y. et al. Long-term low-dose cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome // Pediatr. Nephrol. 1993. Vol. 7. P. 249–252.
55. Tejani A., Subbantbiran M., Pomerantz A. A randomized controlled trial of low-dose prednisone and cyclosporine versus high-dose prednisolone in nephrotic syndrome of children // Nephron. 1991. Vol. 59. P. 96–99.
56. Troyanov S., Wall C.A., Miller J.A. et al. Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and prevalence of a partial remission // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16 (4). P. 1061–1068.
57. Tunc B.M., Kirpekci R., Sibley R. et al. IV methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisolone resistant pediatric FSGS: Long-term follow up // Clin. Nephrol. 1995. Vol. 43. P. 83–88.
58. Velosa J.A., Donadio J.Jr., Holley K.E. Focal sclerosing glomerulopathy: a clinicopathologic study // Mayo Clin. Proc. 1975. Vol. 50 (3). P. 121–133.
59. Webb K.L., Saragent P., Burke J.R. Cyclosporin therapy in steroid-dependent nephritic syndrome // J. Paediatr. Health. 1993. Vol. 29. P. 188–191.
60. Webrmann M., Boble A., Held H. et al. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis: An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes // Clin. Nephrol. 1990. Vol. 33 (3). P. 115–122.
61. Wei C., El Hindi S., Li J., Formoni A. et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis // Nat. Med. 2011. Vol. 17 (8). P. 952–960.
62. Wiggins R.C. The spectrum of podocytopathies: A unifying view of glomerular diseases // Kidney International. 2007. Vol. 71. P. 1205–1214.

Дата получения статьи: 11.05.13

Дата принятия к печати: 6.08.13